FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1972 1973 — N° 6

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Odile GIGOT

née le 30 octobre 1943 à NEUILLY S/SEINE

Interne des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU ROLE du 5 HYDROXYTRYPTOPHANE DANS LA REGULATION DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL CHEZ L'HOMME

Président : M. D. J. DUCHE, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Odile GIGOT

née le 30 octobre 1943 à NEUILLY S/SEINE

Interne des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU ROLE du 5 HYDROXYTRYPTOPHANE DANS LA REGULATION DU CYCLE VEILLE-SOMMEIL CHEZ L'HOMME

Président : M. D. J. DUCHE, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A ma famille

A mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544722_0015

A Monsieur le Professeur D-J. DUCHÉ

qui a bien voulu m'accepter parmi ses internes et présider cette thèse.

En très respectueux hommage, et avec ma profonde gratitude pour son enseignement.

A Monsieur le Docteur Christian GUILLEMINAULT

qui m'a conseillée et guidée dans ce travail.

Qu'il soit assuré de ma très grande et affectueuse reconnaissance.

A la mémoire de Monsieur le Docteur P. FISLEVICZ

son intérêt pour la psychanalyse fut déterminant pour moi.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat :

Monsieur le Professeur J. LOYGUE
Monsieur le Professeur J. CAMBIER
Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON
Monsieur le Docteur J. VIGNALOU
Monsieur le Professeur H. FLAVIGNY
Monsieur le Professeur J. DELAY

Internat :

Monsieur le Professeur R. KOURILSKY
Monsieur le Docteur BOUTTIER
Monsieur le Professeur Agrégé P. DEBRAY
Monsieur le Professeur L. MICHAUX
Monsieur le Professeur D-J. DUCHÉ
Monsieur le Professeur G. BOUDIN
Monsieur le Professeur Cl. LAUNAY
Monsieur le Professeur P. PICHOT

A Monsieur le Docteur Ph. PAUMELLE et les Médecins du Centre de Santé Mentale Adulte du XIIIème Arrondissement.

A Monsieur le Docteur S. LEBOVICI et les Médecins du Centre de Santé Mentale Infantile du XIIIème Arrondissement.

Avec toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. BRUNET
Monsieur le Professeur Agrégé J-P. ETIENNE
Monsieur le Docteur Cl. BARRE
Monsieur le Docteur J-L. BONNET
Monsieur le Professeur M. DUGAS

A tous les Chefs de Clinique - Assistants

qui m'ont aidé de leurs conseils et m'ont fait profiter de leur expérience.

PLAN

I. - INTRODUCTION.

II. - ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LA NEURO-PHYSIOLOGIE ET LA BIOCHIMIE DES MECANISMES DU SOMMEIL.

III. - OBSERVATION ET RESULTATS EXPERIMENTAUX.

IV. - DISCUSSION DES RESULTATS.

A. - Confrontation avec les résultats d'autres études expérimentales.

B. - Etude synthétique des résultats.

V. - CONCLUSIONS.

VI. - BIBLIOGRAPHIE.

o0o

I - INTRODUCTION

Actuellement les études traitant du cycle veille-sommeil sont de plus en plus nombreuses, ainsi que celles portant sur le métabolisme des amines biogènes cérébrales. De nombreuses incertitudes demeurent en ce qui concerne l'étude des relations entre ces monoamines et les états de vigilance chez l'homme. Il est en effet impossible, dans l'état actuel des épreuves cliniques, d'aborder directement et sans causes d'erreurs la dynamique fonctionnelle des monoamines centrales. D'autre part, la définition même des altérations du fonctionnement du Système Nerveux et des états de vigilance doit reposer sur des bases objectives et quantifiables. Pour obtenir de telles bases, les dosages dans le liquide céphalo-rachidien (L. C. R.) des métabolites acides des monoamines et les tracés polygraphiques de longue durée constituent un moyen d'étude de première importance. En effet, il semble que les variations qualitatives et quantitatives des états de fonctionnement du Système Nerveux, jugées sur ces tracés, peuvent être interprétées en termes métaboliques, à la lumière des données obtenues dans l'expérimentation animale. Quoi qu'il en soit, tous les auteurs semblent d'accord actuellement pour faire jouer un rôle aux monoamines dans la régulation des états de vigilance chez l'homme.

L'ensemble des travaux sont en faveur du rôle des systèmes catécholaminergiques dans le maintien de l'éveil, et de certains neurones sérotoninergiques dans la régulation du sommeil.

En particulier, les travaux de JOUVET et PUJOL (22) étudiant les effets des modifications du système sérotoninergique sur le cycle veille-sommeil, en expérimentation animale, montrent qu'il est très probable que les neurones sérotoninergiques situés au niveau du système du raphé du tronc cérébral jouent un rôle capital dans le déclenchement du sommeil. En témoignent l'insomnie provoquée par l'inactivation neurophysiologique ou pharmacologique des neurones sérotoninergiques du système du raphé, et la restauration du sommeil physiologique par le 5 hydroxy-tryptophane (5-H T P), précurseur de la sérotonine (5-H T) dans certaines conditions.

D'autres expériences menées avec le 5 H T P chez l'homme par d'autres auteurs, en particulier WYATT et coll. (39, 40) ont abouti à des résultats différents quant à l'effet de ce précurseur.

Ce travail contribue à résoudre le problème du rôle du 5 H T P à partir d'une observation privilégiée.

Il s'agit d'un patient qui vit depuis 6 ans avec une lésion du tronc cérébral et présente depuis lors une hyposomnie chronique. Cette hyposomnie ne s'accompagne d'aucune sensation subjective de fatigue ou de manque de sommeil. La nature de l'atteinte neurologique chez ce patient permet d'en inférer l'existence d'une lésion des structures responsables du sommeil. Il s'agit d'une lésion seulement partielle puisqu'il existe une hyposomnie mais non une insomnie. Enfin, le cycle normal avec l'alternance sommeil classique et sommeil paradoxal est conservée.

Il a paru intéressant d'étudier les effets de l'administration du 5 - H T P chez ce sujet porteur de lésions des structures du sommeil, cas très rarement retrouvé en clinique humaine.

oOo

II - ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES CONCERNANT LA NEUROPHYSIOLOGIE ET LA BIOCHIMIE DES MECANISMES DU SOMMEIL

NEUROPHYSIOLOGIE

Les nombreuses découvertes de ces dernières décennies ont changé la description classique du sommeil comme étant un seul état homogène, état de repos passif du cerveau, et ont montré qu'il s'agit d'une succession compliquée et hétérogène de phénomènes actifs.

Quatre notions fondamentales dominent actuellement la neurophysiologie du sommeil.

I. - LE SOMMEIL N'EST PAS UN PHENOMENE HOMOGENE MAIS LA SUCCESSION DE DEUX ETATS DISTINCTS.

En 1963 ASERINSKI et KLEITMANN (2) individualisaient un stade particulier de sommeil survenant périodiquement et s'accompagnant de mouvements rapides des yeux.

En 1957 DEMENT et KLEITMANN (9) montrent qu'à côté du sommeil classique à ondes lentes il y a place pour un autre état de sommeil, sommeil à mouvements oculaires rapides coïncidant avec l'activité onirique. Ce stade est appelé sommeil paradoxal ou phase des mouvements oculaires (P M O). Le terme anglo-saxon le plus habituellement utilisé pour le désigner est : R.E.M. sleep.

1) Le sommeil classique ou sommeil lent (S.L.).

a) Aspects électroencéphalographiques (E.E.G.), (BENOIT, 4). Lors du sommeil on constate des modifications systématiques des types de tracés E.E.G. qui dès 1937 ont été décrits par LOOMIS en 5 stades de profondeur croissante. Cette nomenclature n'inclut pas la P.M.O.

Elle est souvent remplacée par la nomenclature en 4 stades de DEMENT où le stade I comprend les stades A et B de LOOMIS.

Lors de la veille calme, les yeux fermés, un rythme régulier de 8 à 12 cycles/secondes prédomine sur les dérivations occipitales : c'est le rythme alpha. Il est bloqué par l'ouverture des yeux, par tout effort d'attention. L'assoupissement se traduit par des modifications de l'alpha qui consistent soit en la diffusion sur les régions cérébrales antérieures, soit en son ralentissement (de 1 ou 2 périodes par seconde) ou son morcellement.

Le stade I A correspond à un tracé de somnolence. On peut observer l'une ou l'autre des trois modifications précédemment décrites.

Au stade I B, l'alpha disparaît et est remplacé par un tracé d'ondes de 4 à 6 c/s de bas voltage. C'est un stade de sommeil léger.

Le stade II est très caractéristique. C'est un stade de sommeil confirmé. Les ondes du stade I B se ralentissent, augmentent l'amplitude. Les éléments typiques de ce stade sont :

1) - de brèves bouffées de fuseaux de 12 à 15 c/s qui surviennent au niveau des régions frontales.

2) - les complexes K, grandes ondes lentes plus ou moins rythmiques, synchrones sur la plupart des dérivations corticales. Les complexes K sont facilement provoqués, en particulier par les bruits, et traduisent une exagération de la réactivité corticale aux stimulations externes. Mais ils peuvent apparaître spontanément.

Au sommeil léger fait suite le sommeil profond avec les stades III et IV qui s'accompagnent tous deux d'ondes lentes (0, 5 à 3 c/secondes) de grande amplitude. Quand les ondes lentes occupent plus de 50 p. 100 du tracé, il est classé stade IV.

b) Aspects somatiques du sommeil lent. (BENOIT, 4). Le sommeil lent est synonyme de repos somatique.

Les mouvements du dormeur, enregistrés par actographie, diminuent régulièrement du stade I au stade IV. On enregistre 20 à 30 grands mouvements corporels au cours de la nuit.

Le tonus musculaire diminue avec la profondeur du sommeil, mais persiste généralement au niveau de la musculature axiale.

Les réflexes tendineux exagérés transitoirement à l'assoupissement, diminuent légèrement ensuite tandis que les réflexes en flexion sont facilités.

Les modifications neuro-végétatives concomitantes du sommeil lent relèvent d'une prévalence du système parasympathique. Les rythmes cardiaques et respiratoires sont diminués, mais surtout réguliers (en dehors des variations du rythme cardiaque liées à la respiration).

La tension artérielle est légèrement abaissée et très stable.

La température centrale diminue : cette baisse, comme celle du rythme cardiaque, est liée au cycle nycthéméral.

Le sommeil lent s'accompagne donc d'une réduction de la plupart des fonctions physiologiques ; cependant le volume sanguin musculaire est plus élevé que dans tous les autres stades, le rythme respiratoire se modifie peu, la p CO_2 est très faible : c'est la situation idéale pour assurer la récupération physique qui s'opère pendant le sommeil.

1) - Le sommeil avec rêves, ou phase de mouvements oculaires (P.M.O) ou sommei paradoxal (S.P.), (BENOIT, 4).

Ces phases de S.P. se caractérisent par l'apparition dans le sommeil de phases de tracé de type I B. Mais les caractéristiques de l'état de S.P. ne sont plus uniquement basées sur l'aspect du tracé E.E.G., mais aussi et surtout sur un certain nombre d'autres critères. On les a classés en critères toniques et phasiques.

Les critères toniques sont :

- un tracé E.E.G. rapide et de bas voltage analogue au tracé de veille. L'expérimentation animale a permis d'observer associé à ce tracé cortical un rythme régulier au niveau de l'hippocampe. Ce rythme théta traduit l'activation des structures rhinencéphaliques.

- l'abolition totale du tonus musculaire visible à l'enregistrement électromyographique. (Ce critère a été démontré chez le chat par JOUVET et MICHEL (20) en 1959 puis étendu à l'homme : le tonus des muscles de la houppe du menton est généralement pris comme indice).

Les critères phasiques de la P M O sont :

- les mouvements oculaires rapides survenant isolément ou en bouffées (50 à 60 minutes) bilatéraux, souvent conjugués, ils ressemblent aux mouvements de fixation visuelle pendant la veille.

- visible en expérimentation animale, une activité corticale et sous-corticale qui a été désignée par le terme d'activité ponto geniculo occipitale ou "pointes P G O". Ces pointes apparaissent transitoirement durant le sommeil lent et précédant toujours le sommeil paradoxal de 30 à 45 secondes.

De petites secousses myocloniques au niveau des extrémités et de la face, de fréquentes irrégularités cardiaques et respiratoires, avec des variations brutales et importantes de la pression artérielle surviennent souvent en relation avec les mouvements oculaires.

Les niveaux moyens des rythmes cardiaque et respiratoire et de la pression systolique sont plus élevés pendant la P M O que pendant les autres stades de sommeil.

Ce point doit être souligné :

Contrastant avec l'hyperactivité végétative, l'inhibition motrice quasi totale est un fait capital : le tonus musculaire est aboli, en outre les différents réflexes mono et polysynaptiques sont abolis. On a pu démontrer chez l'animal qu'il s'agit d'une inhibition active d'origine réticulaire s'exerçant sur les motoneurones spinaux.

2) - Ces deux types de sommeil : sommeil lent et sommeil paradoxal, correspondent à deux états fonctionnels différents de l'encéphale.

En effet, le S.P. peut être sélectivement supprimé sans altérer le S.L. par des drogues variées ou des lésions spécifiques. Ceci est en faveur d'une théorie dualiste.

Les études ontogénétiques et phylogénétiques vont dans le même sens :

. Etudes ontogénétiques :

Chez les mammifères nouveau-nés dont le système nerveux central est incomplètement développé à la naissance, on voit alterner uniquement veille et S.P. Le S.L. n'apparaît que plus tard.

Par contre, chez les mammifères nouveau-nés dont le système nerveux central est bien développé à la naissance, le S.L. et le S.P. apparaissent immédiatement après la naissance.

. Etudes phylogénétiques :

La dichotomie entre S.L. et S.P. a bien été démontrée selon les espèces, même si l'histoire phylogénétique du sommeil est loin d'être complète.

En résumé les études tant phénoménologiques que neuropharmacologiques, ontogéniques et phylogéniques permettent de distinguer deux états de sommeil qualitativement différents dûs à des mécanismes différents et ayant probablement des fonctions différentes.

II. - LE SOMMEIL EST UN PHENOMENE ACTIF.

A) - Théorie passive et hypothèse réticulaire du S.

Jusqu'à une date récente les neurophysiologistes ont considéré le sommeil comme un état passif opposé à l'état de veille.

1) - Les travaux de MORUZZI et MAGOUN (28) en 1949 sur le système réticulaire activateur ascendant (S.R.A.A.) montraient que celui-ci occupe

le tegmentum du tronc cérébral de la moelle à la partie rostrale du mésencéphale. On explique l'état de veille comme un accroissement de l'activité de ce système, tandis que le sommeil était dû à une baisse de régime passive de ce même système.

D'après l'hypothèse réticulaire le sommeil était dû à une désafférentation fonctionnelle du S R A A, dûe à la "désactivation en avalanche" des influx ascendants du S R A A , désactivation amorcée par un lent processus de fatigue neuronale, et précipitée à un moment donné par une réduction des influx sensoriels. (JOUVET, 15).

2) - De nombreuses critiques ont été adressées à la théorie passive et à l'hypothèse réticulaire du sommeil. En particulier, le fait que l'on peut induire le sommeil par des stimulations électriques des différentes parties du cerveau est en désaccord avec la théorie passive du sommeil.

3) - Cependant les partisans de la théorie passive pouvaient aisément défendre leur position en posant la question de la validité des méthodes de stimulation électrique.

- D'une part, le sommeil peut être induit par la stimulation de très nombreuses parties du cerveau, et il est difficile de concevoir un système de sommeil aussi diffus que le suggèreraient les expériences de stimulation.

- D'autre part un animal comme le chat, en l'absence de toute stimulation peut dormir 60 à 70 % du temps. Ce pourcentage élevé de sommeil spontané rend très difficile l'interprétation de l'apparition éventuelle de sommeil pendant ou après une stimulation "hypnogène" (électrique ou chimique).

En somme, la découverte que le sommeil pouvait être induit par stimulation n'était pas une preuve majeure pour invalider la théorie passive du sommeil.

Pour prouver l'existence d'un système induisant le sommeil de façon active, il était nécessaire de produire un état d'insomnie au moyen d'une lésion détruisant ce système.

B) - Expériences ayant permis la localisation des structures hypnogènes au niveau du tronc cérébral (PUJOL et JOUVET, 35).

3 types de recherches neurophysiologiques ont prouvé que les structures cérébrales indispensables au sommeil étaient situées au niveau du tronc cérébral inférieur (pont ou bulbe).

1) - Expériences de section

. Une section totale intercolliculaire du tronc cérébral (préparation cerveau isolé), entraîne l'apparition d'un tracé E E G synchronisé analogue à celui que l'on observe pendant le sommeil lent (BREMER F., 5).

MORUZZI et MAGOUN (28) en 1949 montrèrent que ce résultat pouvait s'expliquer par la présence, juste en arrière de la section, d'un système d'éveil situé au niveau de la formation réticulée mésencéphalique.

. Une dizaine d'années plus tard, il fut montré, par BATINI et coll. (3) qu'une section réalisée juste en arrière du système d'éveil (préparation médio-pontine prétrigéminale) entraînait l'apparition d'un éveil permanent. Il fut alors postulé que cette dernière section interrompait des voies provenant de structures situées en arrière de la section et responsables du sommeil et de l'activité corticale lente.

2) - Préparation chronique mésencéphalique ou pontique (JOUVET, 15).

Il est possible de réaliser chez l'animal l'ablation totale de toutes les structures cérébrales situées en avant du mésencéphale. On réalise ainsi une préparation mésencéphalique qui peut être gardée en vie durant plusieurs mois à condition de maintenir artificiellement sa température et son équilibre humoral. Une telle préparation permet d'observer un comportement de sommeil qui se traduit par une relaxation de l'hypertonie intense de l'éveil et par l'apparition d'un myosis. On peut également observer des phases de sommeil paradoxal qui se traduisent par une abolition du tonus musculaire par l'apparition de quelques mouvements oculaires latéraux (les IVème et VIème paires crâniennes sont intactes), et enfin par l'existence d'activités phasiques caractéristiques au niveau de la formation réticulée pontique.

Une préparation pontique chronique est également réalisable. Chez cet animal dont toute la partie du cerveau située en avant du pont a été enlevée, on peut aussi reconnaître l'apparition périodique de phases de sommeil paradoxal.

3) - La réalisation d'expériences de lésions limitées au niveau du pont a permis de montrer que la destruction du locus coeruleus situé au niveau de la partie latérale du tegmentum pontique était suivie d'une disparition totale du sommeil paradoxal. ROUSSEL B. (37).

III. - LES ETATS DE SOMMEIL SONT DES CONSTANTES BIOLOGIQUES,

au même titre que la température rectale, le pouls, le métabolisme de base.

Les divers stades de sommeil sont organisés en cycles. Chaque cycle est constitué par les différents stades de sommeil lent allant du plus léger au plus profond, puis, après une brève transition par un stade I ou II, se termine par une phase de S. P. Chaque cycle dure 90 minutes environ (chez l'homme adulte). Le sommeil se présente donc comme une succession de 4 à 6 vagues, où alternent S. L. et S. P.

Le pourcentage des différents stades par rapport au sommeil total ou à la durée totale d'enregistrement chez le sujet normal est assez constant d'un individu à l'autre, le S. P. représentant environ 20 % du sommeil total.

La latence d'apparition de la première P M O est de l'ordre de 60 à 90 minutes. Le sommeil ne débute jamais par une P M O chez l'individu normal non privé de sommeil.

La proportion des divers stades composant les différents cycles n'est pas la même tout au long de la nuit : les stades lents III et IV dominent dans les deux premiers cycles donc dans la première partie de la nuit, et au contraire les stades II et la P M O constituent l'essentiel des derniers cycles, c'est-à-dire de la dernière moitié de la nuit.

La présence de données quantitatives concernant le sommeil permet donc d'étudier le fonctionnement cérébral en s'appuyant sur les variations du S. L. et du S. P.

IV. - LES MECANISMES REGULATEURS QUI INTERVIENNENT AU NIVEAU DE CES CENTRES SONT, SINON EXCLUSIVEMENT, DU MOINS EN PARTIE, DE NATURE BIOCHIMIQUE.

Les variations circadiennes ne peuvent s'expliquer que par un mécanisme neuro-humoral.

Les phénomènes de rebond faisant suite à une privation sélective en S. P. par exemple, ne peuvent s'expliquer que par la neurophysiologie neuro-humorale.

EN RESUMÉ

les progrès récents en neurophysiologie du sommeil ont conduit aux concepts suivants :

1) - L'état de sommeil correspond à un état actif de l'encéphale. Aussi des lésions circonscrites du cerveau peuvent entraîner l'insomnie.

2) - Le sommeil n'est pas un phénomène homogène mais consiste en 2 états différents qui impliquent 2 mécanismes cérébraux différents. Ainsi des lésions limitées ou des drogues peuvent supprimer sélectivement le sommeil lent ou le sommeil paradoxal.

3) - Les états de sommeil peuvent faire l'objet d'une mesure quantitative. Ainsi on peut mettre en corrélation les quantités de sommeil avec une altération quantitative biochimique, neuropharmacologique ou structurale.

4) - Des mécanismes biochimiques, qui ne peuvent pas être expliqués exclusivement en terme de mécanismes neuronaux à court terme, sont en jeu dans les états de sommeil.

o0o

BIOCHIMIE

En fait la nature biochimique des mécanismes régulateurs ne peut apparaître de façon indiscutable qu'au cours d'une succession d'approches expérimentales.

Nous avons décrit les expérimentations neuro-physiologiques sur le chat : les expériences de section, étude de préparations chroniques, réalisation d'expériences de lésions limitées, qui ont montré que les structures hypnogènes étaient situées au niveau du tronc cérébral en arrière du système d'éveil.

Parallèlement à cette évolution de la neuro-physiologie du sommeil, un très grand nombre de travaux ont mis en évidence le rôle important que semblent jouer les monoamines en tant que modulateurs de la transmission synaptique de certains systèmes de neurones centraux.

Mais c'est surtout la mise en évidence des systèmes de neurones synthétisant et utilisant spécifiquement les monoamines qui est à l'origine de l'abord véritablement biochimique des mécanismes du sommeil.

I. - SYSTEME DE NEURONES CONTENANT LES MONOAMINES CEREBRALES.

3 types d'approches expérimentales ont conduit à cette notion capitale de neurones monoaminergiques.

1) - Les techniques neuro-histologiques c'est-à-dire l'application de techniques d'histofluorescence sur des préparations animales.

FALCK (10), FALCK et coll. (11) ont mis au point des techniques histochimiques permettant d'étudier la localisation anatomique des monoamines. Elles consistent à transformer les amines en dérivés isoquinoliniques ou carboliniques fluorescents après réaction avec la paraformaldéhyde.

En microscopie, ultraviolette, les neurones contenant la sérotonine présentent une fluorescence jaune, ceux contenant les catécholamines sont colorés en jaune vert. Des méthodes pharmacologiques assez complexes permettent de distinguer les fluorescences respectives de la nor-adrénaline (NA) et de la dopamine (DA).

2) - La production de lésions spécifiques associées à des techniques biochimiques ou histochimiques a permis de tracer certaines voies reliant les différents groupes de corps cellulaires contenant les monoamines et les structures où se trouvent leurs terminaisons.

3) - Enfin des données auto-radiographiques ont confirmé l'existence de tels systèmes de neurones.

Ainsi actuellement on peut schématiser dans le système nerveux central des mammifères 3 grands systèmes de neurones aminergiques :

a) - Le système des neurones contenant la sérotonine (5 - HT).

Les corps cellulaires des neurones de ce type s'étendent chez le rat (DAHLSTROM A. et FUXE K, (8) comme chez le chat, PIN C. et coll. (38), de la partie caudale du bulbe jusqu'à la jonction entre le pont et le mésencéphale selon une topographie longitudinale et médiane qui correspond au système du raphé.

Les axones de ces cellules s'épanouissent ensuite en des systèmes ascendants qui gagnent le diencéphale et le télencéphale, principalement en empruntant le faisceau médian du télencéphale, mais aussi plus dorsalement par un faisceau mésencéphalique.

Par ailleurs, les corps cellulaires situés dans la partie postérieure du tronc cérébral pourraient être à l'origine de systèmes descendants bulbo-spinaux.

b) - Le système des neurones contenant la nor-adrénaline (NA).

Un groupe de corps cellulaires contenant de la NA et particulièrement important se trouve situé au niveau du tegmentum pontique dorso-latéral.

Il constitue chez le rat un complexe du coeruleus que comprend :

- le noyau locus coeruleus
- les noyaux parabrachialis médialis et latéralis
- le groupe K.

De la partie antérieure du noyau locus coeruleus, un faisceau ascendant dorsal gagne le diencéphale et le télencéphale : "dorsal NA bundle".

La partie caudale du L.C. envoie un faisceau descendant au niveau de la formation réticulée pontique et vers la moelle cervicale.

Il existe également des neurones contenant de la NA et qui relient le complexe du coeruleus et le système du raphé.

Un autre groupe important de corps cellulaires contenant de la NA a été décrit chez le chat au niveau de la formation réticulée mésencéphalique latéralement et dorsalement au noyau rouge, PIN C. et coll. (33).

c) - Le système des neurones contenant la dopamine (DA).

Les corps cellulaires sont situés au niveau du mésencéphale et correspondent à la substantia nigra.

Il existe donc dans le cerveau un certain nombre de cellules nerveuses dont la particularité est de contenir soit de la 5-HT, soit de la NA, soit de la DA. Il a été montré que cette propriété était liée à la localisation intraneuronale spécifique d'un système enzymatique permettant la synthèse de ces amines à partir de précurseurs apportés par le sang. On a également mis en évidence une libération de ces amines au niveau des terminaisons nerveuses qui les synthétisent. Il existe aussi des mécanismes enzymatiques et membranaires qui permettent l'inactivation de l'amine libérée et par conséquent le contrôle de sa concentration au niveau synaptique.

Ainsi donc les corps cellulaires des neurones contenant la 5-HT et la NA sont situés au niveau ponto-mésencéphalique. C'est précisément dans cette région du cerveau que l'approche neuro-physiologique a situé les structures responsables du sommeil. C'est cette constatation qui est à l'origine de l'abord véritablement biochimique des mécanismes du sommeil.

II. - INTERVENTION DES NEURONES CONTENANT LES MONO-AMINES DANS LES MECANISMES DU SOMMEIL.

Le problème de l'intervention de neurones aminergiques dans les mécanismes du sommeil a fait l'objet de deux modes d'approche. Le plus fructueux est l'étude expérimentale des modifications des états de sommeil entraînés par l'altération du fonctionnement de ces neurones.

Cette altération peut être obtenue par deux types d'expériences :

1) - L'inactivation directe par destruction chirurgicale des neurones.

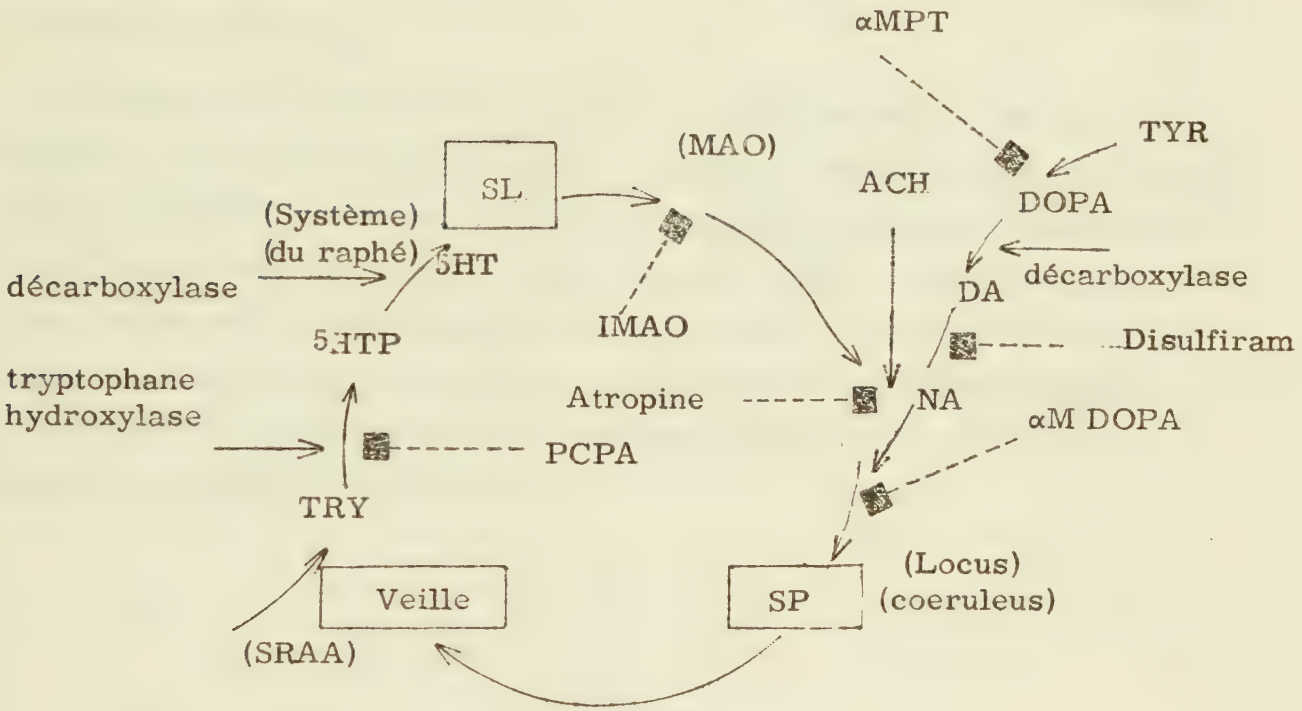
2) - L'inactivation pharmacologique obtenue en inhibant la synthèse de l'amine au niveau des terminaisons nerveuses.

On suppose que le cerveau des mammifères subit des variations biochimiques cycliques, de l'état de veille, qui dépend du système réticulaire activateur ascendant (S R A A) dont le neuromodulateur est encore inconnu, au sommeil lent (SL) qui dépend des neurones sérotoninergiques du système du raphé(neurones à 5-HT), et finalement au sommeil paradoxal (SP) qui dépend des neurones nor-adrénergiques situés dans le noyau locus coeruleus (neurones à NA).

Les actions de plusieurs drogues qui peuvent bloquer certaines étapes de ce cycle, sont représentées : (Fig. 1).

- la p-chlorophénylalanine (PCPA), qui inhibe à l'enzyme tryptophane - hydroxylase, diminue le taux cérébral de 5-HT en empêchant sa synthèse, et par là entraîne une insomnie totale réversible, si on injecte après la PCPA du 5-HTP, précurseur immédiat de la 5-HT.

La figure I représente le schéma possible des mécanismes monoaminergiques en jeu dans les 2 stades de sommeil (chez le chat), d'après JOUVET (16).



TRY = tryptophane
5HTP = 5-trydoxy-tryptophane
5HT = sérotonine
MAO = mono-amine-oxydase
Ach = acétyl-choline
TYR = tyrosine
DOPA = di-hydroxy-phenyl-alanine
DA = dopamine
NA = nor-adrénaline

⟶ : enzyme favorisant une transformation métabolique.

⟶■ : inhibiteurs du métabolisme.

- Les inhibiteurs de la mono-anine-oxydase (IMAO) qui empêchent le catabolisme de la sérotonine, provoquent un accroissement du sommeil lent et une suppression totale du sommeil paradoxal. Ainsi l'action d'un métabolite dé-aminé de la 5-HT peut avoir un rôle dans le déclenchement des mécanismes du sommeil paradoxal.

L'atropine, qui supprime les étapes finales du sommeil paradoxal, l'inhibition du tonus musculaire, peut agir sur un mécanisme cholinergique, qui serait responsable du déclenchement des mécanismes nor-adrénergiques du sommeil paradoxal.

Ces derniers mécanismes peuvent être altérés par de nombreuses drogues, dont chacune peut provoquer la suppression élective du SP chez le chat : l'α-méthyl-p-tyrosine (αMPT) qui empêche la synthèse de la DOPA et de la NA au niveau de la tyrosine hydroxylase (TYR) ; le disulfiram qui inhibe l'action de l'enzyme dopamine β -hydroxylase, et ainsi empêche la synthèse de la NA à partir de la DOPA, et enfin, l'α-méthyldihydroxylanine (αM DOPA), qui peut agir comme faux transmetteur quand elle est transformée en α-méthyl nor-adrénaline.

o0o

III. - OBSERVATION ET RESULTATS EXPERIMENTAUX.

Le patient qui a fait l'objet de cette observation présente une hyposomnie associée à une lésion du tronc cérébral. Nous avons pratiqué chez lui des enregistrements polygraphiques continus durant la nuit et étudié les effets de l'administration de 5-HTP sous différentes modalités (GUILLEMINAULT et coll., 13).

A. - OBSERVATION.

W.S. est un jeune homme de 32 ans.

En 1966, i. e. 6 ans avant d'être vu en consultation, il a présenté un grave accident de voiture qui l'a laissé dans le coma pendant un mois, et dans un état critique les deux mois suivants.

Le bilan neurologique à cette date montrait :

- une hémiplégie droite
- une aphasie modérée
- une diplopie
- des signes cérebelleux et labyrinthiques.

Les examens complémentaires pratiqués (artériographies carotidiennes bilatérales, encéphalographie gazeuse) ne montrèrent pas d'altération importante.

L'évolution ultérieure a été très favorable : en moins d'un an le patient s'est remis de façon spectaculaire.

- L'hémiplégie droite a disparu presque complètement, bien qu'il persiste une spasticité résiduelle de la jambe droite.

- L'aphasie a disparu.

- Le plus remarquable dans cette observation, et ce qui conduit à faire du cas de ce patient l'objet d'une étude expérimentale est qu'il présente depuis son accident une hyposomnie nette. Il n'a plus besoin que de 3 ou 4 heures de sommeil chaque nuit, alors qu'il se souvient nettement qu'avant son accident il lui fallait entre 7 heures et demie et 8 heures de sommeil.

Il ne se plaint par ailleurs d'aucune somnolence dans la journée : son niveau d'efficience n'est pas affecté par sa faible durée de sommeil. Il ne souffre en rien de son hyposomnie. Il ne présente aucune des plaintes et revendications habituelles aux insomniaques. Il a parfaitement réussi dans tous les domaines tant social, que professionnel ou affectif.

Il n'est d'ailleurs pas venu consulter de son propre mouvement ne ressentant aucun trouble subjectif. C'est uniquement sur les instances de sa jeune femme qu'il vint à la consultation. Celle-ci en effet, ayant une durée normale de sommeil, supportait mal les habitudes de sommeil de son mari.

Lors de la consultation, l'état du patient était le suivant :

1) - Examen neurologique :

- Motricité :

Signes pyramidaux du côté droit avec hyper réflexie à droite et signe de Babinski droit.

La démarche met en évidence la spasticité de la jambe droite.

- Sensibilité :

Pas de déficit sensitif.

- Coordination :

Légère incoordination motrice, avec dysmétrie et hypermétrie plus prononcées à droite.

- Altération de la IIIème paire droite avec faiblesse de l'adducteur droit et légère divergence de l'oeil droit.

De plus la mobilité est réduite dans le regard vers le haut et vers le bas.

La pupille droite est en mydriase et ne se contracte pas à la lumière.

On note aussi à droite un nystagmus prolongé en réponse à une stimulation calorique.

2) - Examen électroencéphalographique :

L'E.E.G. est anormal avec anomalies paroxystiques prédominant au niveau de la partie antérieure du lobe temporal droit mais apparaissant de façon bilatérale. Ceci permet de penser que le patient a des lésions pontiques droites et gauches causées par le traumatisme.

EN RESUME

Le patient présente des signes neurologiques de lésion cérébrale avec des signes pyramidaux droits, et une lésion du tronc cérébral englobant le noyau de la IIIème paire droite et les structures cérebello-vestibulaires.

Associée à ces signes, il présente une hyposomnie marquée (3 à 4 heures de sommeil par nuit) dont il a été supposé qu'elle était secondaire à l'atteinte neurologique du tronc cérébral.

C'est cette hypothèse qui conduit à réaliser l'étude expérimentale suivante chez ce patient, par analogie avec les expériences animales de JOUVET et coll. (17, 18, 19) et avec le cas d'insomnie totale chez une chorée fibrillaire de MORVAN récemment décrit (JOUVET et MOURET, 21).

B. - PROTOCOLE EXPERIMENTAL.

Une étude expérimentale de 25 jours, consistant en les cinq phases suivantes, fut réalisée chez le patient.

PHASE I.

Pendant les 5 jours de référence l'enregistrement polygraphique du sommeil a été réalisé dans le laboratoire de 20 heures à 7 heures 30 le lendemain matin.

Aucune drogue ne fut administrée durant cette phase.

PHASE II.

Pendant les 3 jours de cette 2ème phase, des doses croissantes de DL 5-HTP ont été administrées en deux fois :

- per os 2 heures avant le coucher
- par voie i.v. 30 minutes avant le début habituel de l'endormissement.

Chaque nuit fut effectué un enregistrement polygraphique du sommeil.

Cette phase avait pour but de jauger la réaction du patient à la drogue.

PHASE III.

La 1ère nuit : administration de DL 5-HTP.

Les 2ème et 3ème nuits : administration d'un placebo.

Le 4ème jour une ponction lombaire fut effectuée, et on dosa les taux de 5 HIAA et HVA dans le liquide céphalo rachidien.

Les enregistrements polygraphiques du sommeil furent effectués les 3 premières nuits.

PHASE IV.

Le patient était chez lui durant cette phase qui a duré 7 jours.

Deux heures avant le coucher il devait ingérer 1.500 mg de DL 5 HTP per os. De plus il devait tenir un journal de son sommeil, y inscrivant sa durée et ses caractéristiques.

Il continuait ses activités diurnes normales durant cette période.

PHASE V.

Pendant cette phase le sommeil du patient a été à nouveau enregistré au Laboratoire de sommeil.

Pendant 5 jours, 1.500 mg de DL 5 HTP ont été donnés per os avant le coucher.

Le 6ème jour, on fit une PL pour dosage du 5 HIAA et de l'HVA.

Les enregistrements polygraphiques furent obtenus de la manière habituelle, avec les dérivations au niveau de la face et du scalp permettant d'enregistrer l'E.E.G., l'E.M.G., et l'E.O.G.

L'enregistrement fut réalisé sur un appareil à 16 canaux ALVAR REEGA X polygraph, et les stades de sommeil furent calculés selon les données du manuel standard de RECHTSCHAFFEN et KALES (1968), (36) avec une période de 10 secondes.

C. - LES RESULTATS EXPERIMENTAUX.

Les résultats expérimentaux sont mis en évidence par le Tableau I.

Il faut noter-que la première nuit a été considérée comme une nuit d'adaptation, et donc exclue des résultats.

- qu'il n'y a pas eu d'enregistrements polygraphiques la 12ème et la 25ème nuit, nuits qui suivirent les P.L.

- que durant la phase IV, il n'y a pas eu non plus d'enregistrements polygraphiques. Pendant cette phase le patient dormait chez lui et en conséquence les temps de sommeil total inscrits sur la table représentent son estimation subjective. Cependant, on peut semble-t-il, considérer cette estimation subjective comme tout à fait valable. En effet, avant que tout enregistrement polygraphique ait eu lieu, le patient estimait son temps de sommeil total à 3 à 4 heures par nuit. Or, comme on peut le voir d'après les données de la phase I (phase de référence) recueillies cette estimation apparaît tout à fait correcte : la moyenne de la durée totale de sommeil pendant les

nuits 2 à 5 de la phase I est de 238 minutes, c'est-à-dire presque 4 heures.

La phase I de l'expérience a été une phase de contrôle : elle a confirmé que la durée moyenne de sommeil du patient était d'environ 4 heures par nuit.

Pendant la phase II, le sujet a reçu des doses croissantes de DL 5 HTP. La dose orale était administrée 2 heures avant le coucher, et la dose i. v. à l'heure du coucher.

- La nuit 6 (1.000 mg per os, 300 mg IV) il n'y a pas eu d'effets secondaires ni de changement d'humeur.

- La nuit 7 (300 mg per os, 500 mg IV) le patient a été nauséeux pendant 30 minutes après l'ingestion et légèrement euphorique.

- La nuit 8 (6.000 mg per os, 1.000 mg IV), il a été très nauséeux pendant une heure après l'ingestion et hypomane 60 minutes avant le coucher.

Pendant les autres phases de l'expérimentation, on n'a noté ni changement d'humeur ni effets secondaires.

Pendant la phase III, la médication ou le placebo ont été administrés en IV. 15 minutes avant le coucher. Le placebo consistait en 10 ml. de solution de glucose isotonique.

Les dosages de 5 H I A A et H V A dans le liquide céphalo-rachidien ont été réalisés le 12ème jour, après deux nuits de placebo, et le 25ème jour, après 12 nuits de 1.500 mg de DL 5-HTP.

Le premier dosage a montré un taux de 5 H I A A à 10 ng/lm (le taux normal étant compris entre 30 et 40 ng/ml), et un taux de H V A à 30 ng/ml (le taux normal étant compris entre 25 et 35 ng/ml).

Au deuxième dosage le taux de 5 H I A A était de 50 ng/ml, et le taux de H V A de 80 ng/ml.

Le TABLEAU II montre les pourcentages moyens des stades de sommeil de façon comparative pour les phases I et V. (les nuits 1 et 20 étant exclues parce que considérées comme nuits d'adaptation).

De plus la moyenne de la latence d'endormissement pour chaque phase est notée.

Enfin le TABLEAU III montre la durée réelle des stades de sommeil pour les nuits 5 et 24, à titre d'exemple de la durée des stades de sommeil en valeur absolue.

o0o

TABLEAU I

DUREE DES ETATS DE SOMMEIL PENDANT LES CINQ PHASES DE L'EXPERIENCE (TEMPS EXPRIMES EN MINUTES)

Conditions	Nuit	Dose orale (mg)	Dose I.V. (mg)	ST	SL	SR	Letence d'endormissement.
I. Sans traitement	2	0	0	200	155	45	41
	3	0	0	262	200	62	25
	4	0	0	219	167	52	33
	5	0	0	270	236	36	33.5
II. DL-5HTP	6	1000	300	316	283	33	26
	7	3000	500	207	182	25	0
	8	6000	1000	186	186	0	80
III. DL-5HTP	9	0	300	370	330	44	13
Placebo	10	0	Placebo	220	166	54	34
	11	0	Placebo	245	188	57	30
	12	0	0	...	...	..	..
IV. DL-5HTP	13	1500	0	330	...	..	..
à	14	1500	0	345	...	..	..
domicile	15	1500	0	360	...	..	..
	16	1500	0	420	...	..	..
	17	1500	0	330	...	..	..
	18	1500	0	480	...	..	..
	19	1500	0	330	...	..	..
V. DL-5HTP	20	1500	0	331	288	43	10
au	21	1500	0	383	341	42	13
Laboratoire	22	1500	0	356	308	48	8
	23	1500	0	368	325	43	9
	24	1500	0	436	391	45	7
	25	1500	0	...	...	..	..

TABLEAU II

POURCENTAGES MOYENS DES STADES DU SOMMEIL ET DE LA LATENCE D'ENDORMISSEMENT AUX PHASES I et V.

STADE	PHASE I	PHASE V DL-5 HTP 1.500 mg (21-24)
SL	83 %	87 %
SR	15 %	12 %
non classé	2 %	1 %
Stade I	5 %	10 %
Stade II	61 %	66 %
Stade III	5 %	4 %
Stade IV	12 %	7 %
Latence d'endormissement	33 minutes	9 minutes

TABLEAU III

DUREE DES STADES DU SOMMEIL : PHASE 1 (nuit 5)
et PHASE V (nuit 24)

(Temps exprimé en minutes)

STADE	SANS TRAITEMENT nuit 5	AVEC 1.500 mg de DL-5HTP nuit 24
S. total	270	436
S.L.	236	391
S.R.	36	45
Stade I	14	66
Stade II	169	276
Stade III	14,5	14
Stade IV	37	35
Latence d'endormissement	33,5	7

IV - DISCUSSION DES RESULTATS.

A. - CONFRONTATION AVEC LES RESULTATS D'AUTRES ETUDES EXPERIMENTALES.

JOUVET et MOURET (21) ont étudié un cas similaire chez un patient atteint d'une maladie dégénérative du tronc cérébral. Ce malade fut suivi pendant environ 6 mois. Il présentait une "asomnie", où l'absence de sommeil s'accompagnait d'une perte du besoin de sommeil. En outre la maladie s'accompagnait d'hallucinations sur tous les modes perceptifs et de fasciculations ainsi que de troubles vasomoteurs des extrêmités qui avaient fait porter le diagnostic de chorée fibrillaire de Morvan.

L'administration de tryptophane était suivie par une recrudescence des hallucinations et restait sans effet sur l'insomnie. Par contre le 5 - HTP, administré à des doses régulièrement croissantes était suivi par la disparition des hallucinations et le rétablissement du sommeil lent et du S. P. MOURET et coll. (31).

Mais il s'agit là d'un cas absolument exceptionnel, et la plupart des études expérimentales qui vont être considérées maintenant portent soit sur des animaux : chats, JOUVET et coll. (17, 18, 19), PUJOL et coll. (34), rats, (KOSTOWSKI et coll. (25), singe (WEITZMAN et coll. (38), soit sur des hommes volontaires normaux (WYATT (39), (40).

1. - Sur la base de l'hyposomie mise en évidence par les enregistrements de base, nous pensons qu'on peut comparer ce patient aux chats présentant une lésion partielle du système du raphé : (JOUVET et coll. (17), (18), GUILLEMINAULT et coll. (13).

- La nature de l'atteinte neurologique du patient permet d'en déduire une lésion des structures responsables du sommeil.

- Dans les deux cas le sommeil reste normal sous tous ses aspects, sauf en durée.

- De plus le taux anormalement bas de 5-HIAA trouvé dans le L. C. R. du patient concorde avec ce qui a été trouvé chez l'animal porteur de lésions du raphé. Des taux bas de 5-HIAA endogène ont été trouvés chez des rats (KOSTOWSKI et coll. (25) et chez des chats (PUJOL et coll. (34) présentant des lésions des noyaux du raphé. Chez le patient étudié les données reposent seulement sur le taux de 5-HIAA dans le L. C. R. prélevé au niveau lombaire, faute de meilleure technique applicable à l'homme. Or, il se peut que ce taux ne soit pas absolument superposable aux variations présentées par le taux de sérotonine dans les noyaux du raphé du tronc cérébral.

2. - Etude des effets du 5 - HTP sur les états de vigilance chez l'homnormal.

Les effets du 5 - HTP, précurseur immédiat de la sérotonine ont été relativement peu étudiés chez l'homme. Les investigateurs qui l'ont utilisé ont montré que cette drogue affecte le sommeil.

MANDEL et coll. (26) étudièrent l'effet de l'administration de 5 - HTP per os et intra-veineux (50 à 150 mg) chez un sujet enregistré 15 nuits de suite. Les résultats expérimentaux furent les suivants : plus la dose de 5 - HTP administrée fut élevée, plus longue fut la durée du sommeil rapide. Le pourcentage total de S. R. passa de 22, 4 % à 30, 6 %.

OSWALD et coll. (32) administrant 40 mg de 5 - HTP intra-veineux chez 6 sujets observèrent chez l'un d'entre eux un raccourcissement de la latence d'apparition du S. R. qui survint en 16 minutes, temps exceptionnellement court puisqu'il y a normalement 45 minutes de sommeil lent avant l'installation du S. R.

ZARCONE et coll. (41) administrèrent 2.500 mg de L - 5-HTP en doses fractionnées au cours de la journée. Il se produisit alors une réduction nette du temps du stade I, une augmentation des stades III et IV, sans modifications du temps de S.R.

Par contre, l'administration de 200 mg de DL - 5-HTP au coucher ou 5 heures avant le réveil est suivie par une augmentation du S.R. et une réduction du temps de S.L.

WYATT et coll. (40) administrèrent per os du 5 - HTP, à des doses allant de 200 à 600 mg, à 12 jeunes volontaires de 18 à 21 ans, pendant 17 nuits consécutives. La durée du S.R. s'accrut chez chaque sujet pendant l'administration du 5-HTP. La durée de sommeil total ne présenta pas de changement significatif, mais tendit à diminuer, ceci apparemment en compensation de l'augmentation du taux de S.R. Les stades III et IV du sommeil ne changèrent pas, ce qui implique une réduction de la durée des stades I et II. Les sujets en expérience ne présentèrent pas de changements nets de l'humeur durant cette étude.

Pour WYATT, les résultats de cette expérimentation renforcent l'hypothèse tirée d'une précédente étude (WYATT : 39) dans laquelle des doses semblables de 5-HTP restauraient le S.R. supprimé par la PCPA, cette hypothèse étant que la sérotonine, ou un métabolite, est étroitement associée au S.R. chez l'homme.

Il nous faut remarquer là que ces résultats sont en contradiction avec les expérimentations animales en particulier chez les chats, qui suggèrent au contraire que la sérotonine est étroitement associée au sommeil lent. Il est donc nécessaire de revenir maintenant aux expérimentations animales afin de s'efforcer d'éclairer cette contradiction.

3. - Expérimentation comportant l'inactivation (directe chirurgicale, ou pharmacologique, par la PCPA) des neurones sérotoninergiques du raphé, et l'administration consécutive de 5 - HTP.

- inactivation des neurones 5 - HT.

a) - Expériences de destruction chirurgicale des neurones 5 - HT chez le chat (JOUVET, 16, JOUVET et PUJOL, 22, PUJOL et coll. '34). Après destruction stéréotaxique des neurones 5 - HT du système du raphé, les animaux sont enregistrés continuellement pendant 10 à 13 jours (période critique pour la déplétion des terminales) puis sacrifiés. Cette méthode permet ainsi d'obtenir trois paramètres susceptibles d'être mis en corrélation :

- la quantité des états de sommeil, par l'analyse des tracés E.E.G. obtenus pendant la durée de l'enregistrement.

- le volume de la lésion des noyaux du raphé.

- le taux des monoamines au niveau des terminales situées au niveau du mésencéphale ou du télé-diencéphale.

Les résultats sont les suivants :

A la suite d'une coagulation subtotale du système du raphé rostral et intermédiaire, un état d'éveil permanent apparaît, qui dure sans interruption pendant 36 - 48 heures.

L'état d'activation corticale s'accompagne de mydriase, d'agitation, et de mouvements permanents des membres antérieurs. Des décharges de pointes P G O apparaissent le premier jour. Ensuite leur fréquence diminue. Quelques brèves périodes de S.L. comportemental et électro-encéphalographique apparaissent le 3ème jour. Le pourcentage de S.L. demeure très bas tout au long des 8 jours de survie. Aucune phase de S.P. ne survient.

b) - Expériences d'inactivation pharmacologique des neurones 5 - HT chez le chat par la PCPA (1 seule dose de 500 mg). (PUJOL et coll., 34, MOURET et coll. 29, 30, KOELLA et coll. 24).

La démonstration par KOE et WEISSMANN (23) que la P.C.P.A. inhibait la biosynthèse de la 5 - HT fut une étape capitale dans l'étude du rôle de celle-ci dans les mécanismes du sommeil. La P.C.P.A. a, en effet, la propriété d'inhiber la première étape de la synthèse de la 5 - HT au niveau de la tryptophane hydroxylase.

Chez le chat, les résultats, tous concordants, peuvent être résumés de la façon suivante :

- Pendant les 24 premières heures, il n'y a pas de changement des états de vigilance, tant du point de vue du comportement que de l'enregistrement E.E.G. Ceci démontre que la drogue en elle-même n'a pas d'action pharmacologique directe sur le cerveau.

- Après 24 heures, une diminution très rapide du S.L. et du S.P. se produit, et une insomnie presque totale apparaît vers la 36ème heure. Les chats ont un comportement de veille tranquille et un tracé d'éveil permanent à l'E.E.G.

- Le retour du sommeil commence à s'effectuer après la 48ème heure, avec retour progressif du S.L. et du S.R., mais ce n'est que vers la 200ème heure que les taux de sommeil normaux réapparaissent.

Comme la P.C.P.A. n'inhibe que la 1ère étape de la synthèse de la 5 - HT (au niveau de la tryptophane - hydroxylase) il est possible de court-circuiter son action bloquante en injectant un précurseur direct de la sérotonine : le 5 - HTP. Cette méthode permet donc de manipuler à volonté les états de sommeil du chat.

- Effet de l'administration consécutive de 5 - HTP. Il est différent suivant qu'il s'agit d'une petite ou d'une grosse dose : (PUJOL et coll., 34).

a) - L'effet d'une petite dose de 5 - HTP (5 mg/kg) sur des chats normaux et insomniaques est le suivant :

1) - Chez des chats normaux, l'administration de petites doses de 5 - HTP n'a pas d'effet significatif sur les stades de sommeil pendant les 6 heures après l'injection.

2) - Chez des chats ayant reçu 40 heures auparavant 400 à 600 mg de PCPA/kg et en état d'insomnie relative, l'injection de 5 mg de 5 - HTP/kg (intra-veineux ou intra-péritonéal), ramène à la normale tant le S.L. que le S.R.

Le S.L. survient après une latence de 5 à 10 minutes après l'injection. Il est suivi, au bout de 25 à 30 minutes, par une phase de S.R. Au-delà de 6 heures environ après l'injection, l'insomnie reparaît.

3) - Chez des chats insomniaques par suite de la destruction subtotale du système du raphé 2 à 5 jours auparavant, l'injection de 5 mg de 5 - HTP n'a pas d'effet significatif sur le comportement ni sur l'E.E.G.

b) - L'effet d'une forte dose de 5 - HTP (40 à 50 mg/kg) est différent.

1) - Chez des chats normaux :

Après l'injection, et après une brève période de nausées, les animaux adoptent une posture de sommeil. Ils sont calmes, pupilles en myosis, mais, contrairement à ce qui se passe lors du sommeil physiologique, les membranes nyctitantes sont rétractées.

Durant les 6 heures qui suivent l'injection, des vagues d'ondes lentes et quelques fuseaux occupent 95 % du temps aux niveaux cortical et sous-cortical. Le S.P. est supprimé pendant 8 heures. Cette suppression est suivie d'un rebond secondaire. Il y a donc synchronisation anormale, et suppression du S.P.

2) - Quand le 5 - HTP à la dose de 40 mg/kg est injecté au moment où l'insomnie atteint son maximum, 40 heures après pré-traitement par 400 mg de PCPA/kg, il induit un état de sommeil tranquille avec synchronisation corticale persistant durant 3 heures. La première phase de S.P. survient alors. L'accroissement des taux de S.L. et de S.P., comparé aux valeurs de base, dure environ 10 à 12 heures et est suivi d'un retour à une insomnie relative.

3) - Chez les chats qui ont subi une destruction subtotale du système du raphé et sont presque totalement insomniaques, l'injection de 40 mg de 5 - HTP pendant 4 jours induit une synchronisation corticale continue pendant 6 à 8 heures, accompagnée de myosis. Cependant le comportement du chat n'est pas un comportement de sommeil, et les mouvements permanents des pattes sont seulement modérément diminués. Le S.P. n'apparaît à aucun moment.

EN RESUME

Le 5 - HTP à petites doses (5 mg/kg) n'a pas d'effet chez le chat normal ni chez le chat ayant subi une destruction subtotale du raphé. Par contre, il restaure les 2 stades de sommeil pendant 6 heures chez les chats auparavant traités par la P.C.P.A.

Le 5 - HTP à grosses doses (40 à 50 mg/kg), chez le chat normal et chez le chat raphé détruit, entraîne un état de synchronisation corticale et sous-corticale sans S.P. à la différence du sommeil physiologique. Chez le chat pré-traité par P.C.P.A., la même dose restaure à la fois S.L. et S.P. pour une période de 12 heures. La synchronisation anormale et la suppression du S.P. lors de l'administration de grosses doses de 5 - HTP à un chat normal pourrait procéder d'une action pharmacologique directe du 5 - HTP.

4. - Investigations biochimiques réalisées in vivo et in vitro sur le cerveau des animaux d'expérimentation.

PUJOL et coll. (34) ont réalisé des investigations biochimiques in vitro sur le cerveau des chats tués pendant la période d'insomnie maximale, induite pharmacologiquement, ou 8 jours après la destruction du système du raphé. Les résultats sont les suivants :

Synthèse in vitro de [^{3}H]-5-HT à partir du [^{3}H] Trp après administration de P.C.P.A. et après destruction subtotale des noyaux du raphé.

Après P.C.P.A. on observe une diminution significative de la [^{3}H]-5-HT synthétisée à partir du [^{3}H] Trp dans le télé-diencéphale (70 à 80 %).

Après destruction des noyaux du raphé il y a diminution de 40 à 50 % de la [^{3}H] -5-HT synthétisée à partir du [^{3}H] Trp dans ces mêmes structures cérébrales.

Or, après P.C.P.A., la concentration tissulaire de la sérotonine endogène et de 5-HIAA décroît d'environ 80 %. Après destruction subtotale des noyaux du raphé, elle décroît d'environ 40 à 50 %.

Des résultats analogues ont été trouvés chez le rat (KOSTOWSKI et coll., 25) et lorsque des lésions d'étendue variable sont effectuées (JOUVET et coll., 17), la diminution de la sérotonine est proportionnelle à l'étendue du système du raphé détruite.

Ainsi la diminution relative de la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane est parallèle à la diminution relative du taux de sérotonine endogène, qui est aussi proportionnelle au taux de corps cellulaires sérotoninergiques détruits. De plus il semble que la diminution de la synthèse est dûe à la dégénérescence des terminaisons nerveuses sérotoninergiques correspondant aux corps cellulaires coagulés d'après des études au microscope électronique (AGHAJANIAN et coll., 1). Donc, la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane apparaît spécifique des terminaisons nerveuses sérotoninergiques. Puisqu'il n'y eut pas de variation de l'utilisation du [^{3}H] - Trp dans la partie antérieure du cerveau des chats à raphé détruit, il est clair que la tryptophane hydroxylase doit avoir une spécificité anatomique et être synthétisée seulement dans les neurones séroninergiques.

b) - Synthèse de [^{3}H] -5-HT in vitro à partir de [^{3}H] -5-HTP après administration de P.C.P.A. et après destruction du système du raphé :

Il n'y a pas de modification significative de la synthèse de [^{3}H] -5-HT à partir du [^{3}H] -5-HTP entre le groupe de contrôle et les deux groupes expérimentaux.

Il semble donc que le 5-HTP peut être décarboxylé dans d'autres neurones que les neurones sérotoninergiques. Le 5-HTP peut être décarboxylé dans les neurones catécholaminergiques où se trouve la DOPA décarboxylase non spécifique.

Ceci fait penser que le 5 - HTP peut avoir de la sorte une action de déplétion sur les catécholamines. Ceci pourrait expliquer la diminution des catécholamines observée après l'injection d'une grosse dose de 5 - HTP.

En accord avec ces résultats, et au moins chez le chat, le 5 - HTP ne peut pas être considéré comme un précurseur physiologique de la sérotonine au niveau des terminales sérotoninergiques quand le 5 - HTP endogène

est encore présent (chat normal) ou quand les terminales sérotoninergiques sont détruites (chat à raphé détruit). Apparemment c'est seulement quand il y a déplétion en sérotonine, ici par inhibition de la première étape de sa synthèse (chats pré-traités par P.C.P.A.), que le 5 - HTP exogène peut agir comme un véritable précurseur de la 5 - HT. Le mécanisme intime en est encore inconnu mais mérite certainement des investigations plus poussées. En tous cas les résultats obtenus par l'administration de grosses doses de 5 - HTP exogène doivent être regardés avec une grande circonspection.

A propos du rôle du 5 - HTP dans le métabolisme des catécholamines, il faut mentionner les résultats trouvés in vivo par divers auteurs.

BRODIE et coll. (6) ont montré que le 5 - HTP, à des doses qui entraînent un état d'excitation chez le rat, état caractérisé par pilo-érection, halètement et activité motrice accrue, produit aussi la diminution de la nor-adrénaline cérébrale.

A l'appui de cette démonstration vient le fait rapporté par CARLSSON et coll. (7) que le 5 - HTP ne produit pas cet effet d'excitation chez la souris dont le cerveau a été vidé de sa nor-adrénaline par des doses extrêmement élevées de réserpine.

Précisant davantage, JOHNSON et coll. (14) montrent que cette diminution de nor-adrénaline cérébrale provoquée par de hautes doses du 5 - HTP n'est pas dûe à une libération accrue de NA, mais à une inhibition de la biosynthèse de cette amine. Les constatations expérimentales suivantes le montrent :

1. - Etude de l'effet d'un traitement préalable de rats par le 5 - HTP (600 mg/kg) IP sur l'incorporation de tyrosine marquée au ^{14}C dans la dopamine et la nor-adrénaline cérébrales du rat. (On sait que la tyrosine est l'acide aminé précurseur de la DA et de la NA). La dose de 600 mg/kg a été choisie parce qu'elle produit chez les rats une stimulation reproductible.

Le 5 - HTP diminue de façon nette les niveaux de marquage à la fois de la DA (35 % du niveau chez l'animal de contrôle) et de la NA (28 %). La NA cérébrale totale était diminuée à 45 % du niveau de contrôle.

La réduction de la radio-activité de la NA cérébrale chez les rats traités indique que, bien que la synthèse de la NA ait pu se faire, comme l'indique la présence de NA - ^{14}C, la vitesse de la synthèse était bien au-dessous de celle des animaux de contrôle.

2. - La synthèse de NA est bloquée par certains produits tels α méthyl-tyrosine (α MT) et aussi par son ester-méthylique: H 44/68. Après α MT à doses suffisantes pour inhiber effectivement la synthèse de NA, les niveaux de catécholamines dans les tissus diminuent à la vitesse du catabolisme habituel. Puisque la tyrosine hydroxylase est l'étape limitante de la vitesse de la biosynthèse des catécholamines, un traitement ultérieur par un second inhibiteur de cet enzyme, ou une inhibition compétitive par la l. aromatique amino-acide-décarboxylase ne devrait pas modifier la vitesse d'utilisation de la nor-adrénaline, ou la vitesse de diminution tissulaire des niveaux de NA.

La comparaison des données de l'effet du 5 - HTP sur les niveaux de NA dans le cerveau du rat après H 44/68, aux données obtenues à partir d'autres expériences (avec réserpine, d-amphétamine etc...) montre ceci : le 5 - HTP ne produit pas de changement dans la vitesse de diminution de la NA, dans ces conditions, tandis que d-amphétamine et réserpine, qui libèrent la NA cérébrale, accélèrent la diminution des taux de NA cérébrale, même après H 44/68 ou α MT.

Ces données confirment donc qu'il y a inhibition de la synthèse de NA par le 5 - HTP.

On peut supposer que cet effet se produit par inhibition compétitive au niveau de la décarboxylase non spécifique (l. a. a. a. décarboxylase). En effet, la décarboxylation de 5 - HTP en 5 - HT est catalysée par le même enzyme - (l. a. a. a. d.) qui transforme la DOPA en dopamine, étape intermédiaire de la synthèse de NA.

On peut donc penser qu'une forte dose de 5 - HTP, de pair, avec son efficacité pour pénétrer le S N C, peut produire une inhibition au niveau du substrat de la décarboxylase, et par là inhiber la décarboxylation de la Dopa.

In vitro, FEER et WIRZ-JUSTICE (12) arrivent aux mêmes conclusions que JOHNSON in vivo.

Ils étudient, l'effet de l'addition de différents produits placés dans le milieu d'incubation sur l'efflux de NA à partir de tranches de cerveau. Deux systèmes sont étudiés : l'efflux de NA auparavant prélevée à partir du milieu d'incubation, et l'efflux de NA nouvellement synthétisée à partir de la L. DOPA.

1. - Le 5 - HTP n'a pas d'effet sur la vitesse de l'efflux du NA prélevée auparavant à partir du milieu d'incubation. Par contre le 5 - HTP diminue les niveaux de NA synthétisée à partir de la DOPA à 40 % des valeurs de contrôle.

2. - L'inhibiteur de la décarboxylase, placé dans le milieu d'incubation, entraîne aussi une diminution significative des niveaux de NA dans le tissu, mais seulement 30 minutes après.

L'effet du disulfiram, inhibiteur de la dopamine-hydroxylase diminue de façon notable les niveaux de NA après 45 minutes. Ainsi donc le mécanisme de déplétion du tissu cérébral en NA par le 5 - HTP semble être une inhibition de la synthèse de NA au niveau de la DOPA, plus qu'un efflux de NA provoqué par le 5 - HTP. Le 5 - HTP utilise le même enzyme non spécifique que la DOPA dans sa voie de synthèse : la l. a. a. a. décarboxylase. Ces substrats peuvent agir comme des inhibiteurs compétitifs.

Ceci est donc en faveur de la possibilité d'une interaction entre système catécholaminergique et sérotoninergique dans le cerveau, par laquelle ce n'est pas le niveau en valeur absolue d'une amine donnée dans un mécanisme donné qui est important, mais les niveaux relatifs des transmetteurs disponibles.

MOIR et ECCLESTON (27) apportent encore des arguments à ces hypothèses concernant le mode d'action du 5 - HTP exogène :

En utilisant soit le tryptophane, soit le 5 - HTP comme précurseur in vivo, en créant une surcharge, et en examinant les métabolites dans la totalité du cerveau du rat et dans certaines régions cérébrales du chien, ils ont

trouvé que la répartition des métabolites ne ressemblait à la répartition trouvée dans les conditions physiologiques que dans le cas d'utilisation du tryptophane.

Si l'on injecte par voie intra-péritonéale, à des rats, du tryptophane à doses croissantes, très vite on arrive à une concentration cérébrale maximale de 5 - HT. Des charges croissantes n'arrivent qu'à prolonger la durée de cette concentration maximum. Il semble probable que, si l'étape qui limite la vitesse de la voie métabolique est l'étape d'hydroxylation du tryptophane, la valeur de 5 hydroxy-indoles totaux est le meilleur index de la vitesse de turnover. Or, en effet, la vitesse initiale d'élévation du 5 - hydroxy-indoles totaux est pratiquement identique à l'intérieur d'un éventail de charges en tryptophane allant de 50 à 1.600 mg/kg.

Par contre, si l'on injecte par voie intrapéritonéale des charges croissantes de 5 - HTP, la vitesse initiale d'élévation des métabolites 5 - hydroxy-indolés croît avec la dose dans une relation linéaire. Ceci montre in vivo que la nouvelle étape limitant la vitesse de ce système n'est pas encore au point de saturation avec ces doses de 5 - HTP.

Les expériences de même type pratiquées chez le chien ont donné les mêmes résultats.

Les différences de concentration en 5 - HTP et 5 - hydroxy -indoles totaux dans les différentes régions cérébrales du chien trouvées une et deux heures après une charge I.V. de 5 - HTP, s'ordonnent selon une échelle qui est en bonne corrélation avec l'activité de la décarboxylase, et différente de la concentration molaire totale en 5 - hydroxy-indoles à l'état physiologique ou après une charge I.V. en tryptophane. Donc les différences de concentration en 5 - HTP dans les différentes régions correspondent aux différentes vitesses d'utilisation du 5 - HTP, vitesses contrôlées par l'activité de la décarboxylase.

Ces résultats peuvent nous aider à comprendre l'effet apparemment paradoxal du D.L. 5 - HTP sur le sommeil selon les diverses conditions expérimentales.

B. - ETUDE SYNTHETIQUE DES RESULTATS.

Chez le patient étudié (GUILLEMINAULT et coll., 13), nous avons observé des résultats analogues à ceux obtenus chez les chats pré-traités par P.C.P.A. de PUJOL et coll. (34). De doses faibles de D-L 5 - HTP ont entraîné une augmentation de la durée totale de sommeil avec plus particulièrement un accroissement du sommeil lent, tandis que la durée totale du sommeil paradoxal n'est pas modifiée à ces doses.

Contrairement aux résultats obtenus chez les chats insomniaques avec raphé détruit, le 5 - HTP à doses faibles a amélioré le sommeil du patient. Mais il faut souligner que ce sujet n'avait apparemment qu'une lésion partielle de son système de sommeil, puisqu'il présentait seulement une hyposomnie, ce qui peut expliquer les résultats différents.

On peut faire l'hypothèse que le 5 - HTP a agi comme précurseur dans les cellules restées intactes, permettant qu'une plus grande quantité de sérotonine soit libérée au niveau des synapses.

Une autre hypothèse peut être faite, basée sur les travaux expérimentaux évoqués plus haut, d'après lesquels le 5 - HTP, comme substrat, pourrait agir comme inhibiteur compétitif de la synthèse de NA à partir de la L-DOPA au niveau de la l.a.a.a. décarboxylase, enzyme non spécifique agissant sur la L-DOPA. Il provoquerait ainsi une déplétion secondaire du tissu cérébral en nor-adrénaline. Donc dans cette deuxième hypothèse, le 5 - HTP pourrait suivre le même chemin chez l'homme. A doses faibles, le 5 - HTP serait décarboxylé en sérotonine sans interférer de façon significative avec la synthèse de la NA, et une augmentation de sérotonine exogène directement utilisable serait réalisée au niveau synaptique. Cette hypothèse expliquerait la diminution de la latence du sommeil observée chez le patient dans la dernière phase expérimentale.

La sérotonine exogène pourrait n'avoir un effet physiologique que jusqu'au niveau maximal de sérotonine qui pourrait normalement être libérée au niveau synaptique chez un sujet au raphé intact. Ainsi, si ce seuil était

dépassé, le 5 - HTP n'agirait plus comme un précurseur physiologique de la sérotonine au niveau des terminaisons nerveuses sérotoninergiques, et pourrait même être catabolisé d'une autre manière, grâce à la décarboxylase non spécifique. Cette hypothèse s'accorderait avec la disparition progressive du sommeil rapide dans la deuxième phase de l'étude expérimentale.

Au fur et à mesure de l'augmentation des doses de 5 - HTP le S.R. fut d'abord simplement diminué; puis complètement supprimé avec une dose très élevée. Pendant la période où le S.R. était simplement diminué, c'est pendant la première partie de la nuit seulement qu'il y avait inhibition de l'apparition du S.R., tandis que le taux de S.R. survenant dans la deuxième partie de la nuit était normal.

Les doses les plus élevées qui furent données au patient ont affecté aussi son comportement et son humeur. Avec 3 grammes il a été euphorique le jour suivant et a noté que cette humeur s'est maintenue jusqu'au milieu de l'après-midi. Avec 6 grammes de 5 - HTP il a eu une légère réaction hypomaniaque observable durant les 60 minutes qui précédèrent son coucher : il était euphorique, hyperkinétique, bavard, accumulant jeux de mots et plaisanteries. Cette nuit là la latence d'endormissement a été très longue, et durant son sommeil n'apparut aucune phase de sommeil rapide.

Dans cette étude expérimentale, le 5 - HTP exogène semble donc agir de deux manières différentes. En premier lieu, à doses faibles, le 5 - HTP agit, semble-t-il, comme un vrai précurseur de la sérotonine. Deux hypothèses peuvent être faites quant à la manière dont la sérotonine est synthétisée à partir de ce précurseur exogène : synthèse accrue soit par l'intermédiaire des cellules du raphé encore existantes, soit par l'intermédiaire des neurones catécholaminergiques utilisant un enzyme non-spécifique. En second lieu, à doses élevées, le 5 - HTP ne semble pas agir comme un véritable précurseur. Au contraire, il semble qu'il y a interaction entre le 5 - HTP et les catécholamines, et plus particulièrement la synthèse de NA, comme cela a été montré in vitro par FEER et WIRZ - JUSTICE (12). Cette interaction secondaire serait responsable de la disparition progressive du

S. R. et de l'état d'excitation observé une nuit. Cet effet, comme il a été dit plus haut, fut aussi rapporté par BRODIE et coll. (6) et JOHNSON et coll. (14) chez le rat, et rapporté à une inhibition secondaire de la synthèse de NA.

Finalement, les résultats très différents obtenus dans cette étude et chez WYATT et coll. (40) peuvent s'expliquer par la présence d'une lésion cérébrale chez le patient étudié, aussi bien que par des différences de dose (200 à 800 mg dans l'étude de WYATT, et 1.500 à 6.000 mg dans la présente étude). Chez des jeunes gens volontaires normaux, on peut présumer que la 5 - HT est à un niveau physiologique normal. Il n'y a donc pas de besoin en 5 - HTP, et celui-ci peut interagir directement avec le métabolisme des catécholamines, ou présenter une action pharmacologique directe, comme le suggéraient PUJOL et coll. (34).

Tout ceci permet de comprendre la difficulté de l'interprétation des résultats expérimentaux, et l'impossibilité d'interpréter les données neurophysiologiques et surtout neuropharmacologiques en présumant d'une action unique et spécifique de telle lésion ou de telle drogue.

Tout essai d'explication doit faire appel à l'existence des deux systèmes antagonistes : système sérotoninergique et système monoaminergique, systèmes aux possibilités d'inter-régulation particulièrement complexes.

oOo

CONCLUSION

L'étude du rôle des amines biogènes cérébrales dans la régulation des états de vigilance chez l'homme a mis en évidence le rôle des systèmes catécholaminergiques dans le maintien de l'éveil, et de certains neurones sérotoninergiques dans la régulation du sommeil.

Ce travail a pour objet l'étude du rôle du 5 - hydroxy-tryptophane (5 - HTP), précurseur de la sérotonine dans certaines conditions, à partir d'une observation privilégiée.

1. - Il s'agit d'un patient qui vit depuis 6 ans avec une lésion du tronc cérébral, et présente depuis lors une hyposomnie chronique sans aucun trouble subjectif. Les séquelles neurologiques retrouvées à l'examen clinique objectivent, entre autres, une atteinte du tronc cérébral au niveau de la 3ème paire crânienne ; la ponction lombaire révèle un taux anormalement bas de 5 - HIAA dans le L.C.R.

2. - Le protocole expérimental a consisté en l'administration à ce patient de doses croissantes de 5 - HTP, par voie orale ou intra-veineuse. L'effet en a été étudié à l'aide d'enregistrements polygraphiques continus et de plusieurs dosages biochimiques dans le L.C.R.

3. - Deux types différents de résultats ont été observés.

A doses faibles le 5 - HTP améliore le sommeil du patient : il entraîne un accroissement de la durée totale du sommeil, avec surtout un accroissement du sommeil lent, la durée totale du sommeil rapide ne paraissant pas modifiée.

L'augmentation progressive des doses du 5 - HTP entraîne une diminution progressive du sommeil rapide, diminution qui n'apparait tout d'abord que dans la première partie de la nuit, le taux de sommeil rapide restant normal dans la seconde partie de la nuit.

Avec une dose de 5 - HTP plus élevée encore, le sommeil rapide disparaît complètement, la latence d'endormissement augmente, le patient fait une légère réaction hypomaniaque.

4. - Ces deux types différents de résultats sont à mettre en relation avec les diverses possibilités de transformation métabolique du 5 - HTP en fonction de la dose administrée.

a) - A doses faibles de 5 - HTP peut agir comme précurseur de la sérotonine dans les cellules sérotoninergiques restées intactes.

Deux hypothèses peuvent être faites en ce qui concerne la synthèse de la sérotonine à partir de ce précurseur exogène : synthèse accrue soit par l'intermédiaire des cellules sérotoninergiques, encore existantes, soit grâce aux neurones catécholaminergiques utilisant la décarboxylase non spécifique.

b) - A doses fortes, le 5 - HTP exogène n'agit pas comme un précurseur physiologique. Au contraire, il y a interaction entre le 5 - HTP et les catécholamines, et plus particulièrement la nor-adrénaline. Il provoquerait une inhibition secondaire de la synthèse de la NA. à partir de la DOPA, en agissant comme inhibiteur compétitif au niveau de la DOPA -décarboxylase.

Cette observation de malade présentant une hyposomnie, et les résultats expérimentaux de l'administration de 5 - hydroxy-tryptophane à doses croissantes, permettent donc d'étayer l'hypothèse du rôle du système sérotoninergique central dans le déclenchement du sommeil et contribuent à préciser les mécanismes d'action du 5 - hydroxy-tryptophane.

oOo

Vu, le Président de Thèse
Professeur D-J. DUCHÉ

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

o0o

BIBLIOGRAPHIE

1 - AGHAJANIAN G.K., BLOOM F.E., AND SHEARD M.H.

Electron microscopy of degeneration within the serotonin pathway of rat brain.
BRAIN Research, 1969, 13, 266.

2 - ASERINSKY E., KLEITMAN N.

Regularly occuring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep.
Science, 1953, 118, 273.

3 - BATINI C., MORUZZI G., PALESTINI M., ROSSI G.F., ZANCHETTI A.

Persistant patters of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation.
Science, 1958, 128, 30.

4 - BENOIT O.

Le sommeil de l'homme.
Vie médic., 1972, 53, 9.

5 - BREMER F.

"Cerveau isolé" et physiologie du sommeil.
C.R. Soc. Biol., 1935, 118, 1235.

6 - BRODIE B.B., COMER M.S., COSTA E., OLABAC A.

The role of brain serotonin in the mechanism of the central action of reserpine.
J. Pharmac. exp. Ther., 1966, 152, 340.

7 - CARLSSON A., DAHLSTROMA, FUXE K., HILLARP N.A.

Failure to reserpine to deplete noradrenaline neuron of a methyl noradrenaline formed from a - methyl DOPA.
Acta Pharm. Tox. Kbh., 1965, 22, 270.

8 - DAHLSTROM A., FUXE K.

Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervons system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons.
Acta Physiol. Scand, 1964, suppl. 232, 62, 1.

9 - DEMENT W.C., KLEITMAN N.

Cyclic variations in E.E.G. during sleep and their relation to eye movements, body motily and dreaming.
Electroenceph. clin. neurophysiol., 1957, 9, 673.

10 - FALCK B.

Observations of the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescent method.
Acta Physiol. Scand., 1962, 56 (suppl. 197).

11 - FALCK B., HILLARP N.A., THIEME G., TORP A.

Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde.
J. Histochem. Cytochem. 1962, 10, 348.

12 - FEER H., WIRZ - JUSTICE A.

The effet of 5 Hydroxytryptophan on the efflux of noradrenaline from brain slices.
Experientia, 1971, 27, 885.

13 - GUILLEMINAULT C., CATHALA J.P., CASTAIGNE P.

Effects of 5 - Hydroxytryptophan on sleep of a patient with brainstem lesion.
(sous presse).

14 - JOHNSON G.A., KIM E.G., BOUKMA S.J.

Mechanism og norepinephrine depletion by 5 - HTP.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, 128, 509.

15 - JOUVET M.

Neurophysiology of the states of sleep.
Physiol. Rev., 1967, 47, 117.

16 - JOUVET M.

Biogenic amines and the states of sleep.
Science, 1969, 163, 32.

17 - JOUVET M., BOBILLIER P., PUJOL J.F., RENAULT J.

Effets des lésions du système du raphé sur le sommeil et la sérotonine cérébrale.
C.R. Soc. Biol., 1966, 160, 2343.

18 - JOUVET M., BOBILLIER P., PUJOL J.F., et RENAULT J.

Insomnie permanente et diminution de la sérotonine cérébrale par lésion du système du raphé chez le chat.
J. Physiol. 1967, a., 59, 248.

19 - JOUVET M., BOBILLIER P., PUJOL J.F. et RENAULT J.

Suppression du sommeil et diminution de la sérotonine cérébrale par lésion du système du raphé chez le chat.
C.R. Acad. Sc. Paris. , 1967 b, 264, 360.

20 - JOUVET M., MICHEL F.

Corrélations électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique.
C.R. Soc. Biol. , 1959, Paris, 153, 422.

21 - JOUVET M., MOURET J.

Etude polygraphique et pharmacologique d'un cas d'insomnie totale.
En préparation, 1972.

22 - JOUVET M., PUJOL J.F.

Rôle des monoamines dans la régulation de la vigilance.
Etude neurophysiologique et biochimique.
in : Les médiateurs chimiques, leur rôle dans la physiopathologie de la motricité, de la vigilance et du comportement. Rapports présentés à la XXIXème réunion neurologique internationale.
Paris 1972. Masson et Cie Editeur Paris.

23 - KOE B.K., WEISSMAN A.

P. chlorophenylalanine, a specific depletor of brain serotonin.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1966, 154, 3, 499.

24 - KOELLA W.P., PELDSTEIN A., CZIMAN J.S.

The effect of PCPA on sleep of cats.
Electroencephal. clin. Neurophysiol., 1963, 25, 481.

25 - KOSTOWSKI W., GIACALONE E., GARATTINI S., VALZELLI L.

Studies on behavioral and biochemical changes in rats after lesion of midbrain raphé.
Europ. J. Pharmacol., 1968, 4, 371.

26 - MANDELL M.P., MANDELL A.J., JACOBSON A.

Biochemical and neurophysiological studies of paradoxical sleep.
Recent. Adv. Biol. Psychiat., 1965, 7, 115.

27 - MOIR A.T.B., ECCLESTON D.

The effects of precursor loading in the cerebral metabolism of 5 hydroxyindoles.
J. Neurochem., 1968, 15, 1093.

28 - MORUZZI G., MAGOUN H.W.

Brain stem reticular formation and activation of the E.E.G.
Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1949, 1, 455.

29 - MOURET J., BOBILLIER p. JOUVET m.

Insomnia following parachlorophenylalanine in the rat.
Europ. J. Pharmacol., 1968, 5, 17.

30 - MOURET J., FROMENT J.L., BOBILLIER P., JOUVET M.

Etude neuropharmacologique et biochimique des insomnies par la parachlorophenylalanine.
J. Physiol. (Paris), 1967, 59, 463.

31 - MOURET J.R., RENAUD B., QUENIN P., MICHEL D., SCHOTT B.

Monoamines et régulation de la vigilance. I. Apport et interprétation biochimique des données polygraphiques.
in : Les médiateurs chimiques. Leur rôle dans la physiopathologie de la motricité, de la vigilance et du comportement. Rapports présentés à la XXIXème réunion neurologique internationale. Paris 1972. Masson et Cie. Editeur. Paris.

32 - OSWALD I., ASHCROFT G.W., BERGER R.J., ECC LESTON D. EVANS J.I., THACORF V.R.

Some experiments in the chemistry of normal sleep.
Brit. J. Psychiat., 1966, 112, 391.

33 - PIN C., JONES B., JOUVET M.

Topographie des neurones monoaminergiques du tronc cérébral du chat. Etude par histofluorescence.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1968, 162, 2136 .

34 - PUJOL J.F., BUGUET A., FROMENT J.L., JONES B., JOUVET M.

The central metabolism of the serotonin in the cat during insomnia. A neurophysiological and biochemical study after administration of p-chlorophenylalanine or destruction of the raphe system. Brain Res., 1971, 29, 195.

35 - PUJOL J.F., JOUVET M.

Approche biochimique des mécanismes du sommeil. Vie Méd., 1972, 53, 41.

36 - RECHTSCHAFFEN A., KALES A.

A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U.S. goot Printing officen USPHS, Washington, D.C.

37 - ROUSSEL B.

Monoamines et sommeils. IV. Suppression du sommeil paradoxal et diminution de la nor-adrénaline cérébrale par lésion des noyaux locus-coeruleus. Thèse Doct. Méd. Lyon, 147, p. 1967.

38 - WEITZMAN E.D., RAPPORT M.M., Mc. GREGOR P., JACOBY J.

Sleep patterns of the monkey and brain serotonin concentration. Effect of parachlorophenylalanine. Science, 1968, 160, 1361.

39 - WYATT R.J., CHASE T., ENGELMAN K., KUPFER D.J. SCOTT J., SJDERDSHA A., SNYDER. F.

Reversal of parachlorophenyl alanine (PCPA) REM suppression in men by 5 - hydroxytryptophan (5 - HTP). Psychophysiology (abst.), 1970, in press.

40 - WYATT R.J., ZARCONE V., ENGELMAN K., DEMENT W.C., SNYDER F., SJOERDSMA A.

Effects of 5 - Hydroxytryptophan on the sleep of normal human subjects. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1971, 30, 505.

41 - ZARCONE V. HODESS E., SMYTHE H.

Oral 5 - Hydroxytryptophan effects on sleep. Présentation at "Serotonin Conference". Stanford University. California, Jan. 1972. A book (in press) J. Barchas, Editor.

o0o